

ÜBER VERSUCHE
ZUR
DARSTELLUNG VON ANEURINALDEHYD

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Philosophischen Doktorwürde

vorgelegt der Philosophischen Fakultät II
der Universität Zürich

von
Manfred Schoeller
aus Deutschland

Begutachtet von Herrn Prof. Dr. Paul Karrer

Verlag P. G. Keller Winterthur 1953

ÜBER VERSUCHE
ZUR
DARSTELLUNG VON ANEURINALDEHYD

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Philosophischen Doktorwürde

vorgelegt der Philosophischen Fakultät II
der Universität Zürich

von
Manfred Schoeller
aus Deutschland

Begutachtet von Herrn Prof. Dr. Paul Karrer

Verlag P. G. Keller Winterthur 1953

Meinem hochverehrten Lehrer,

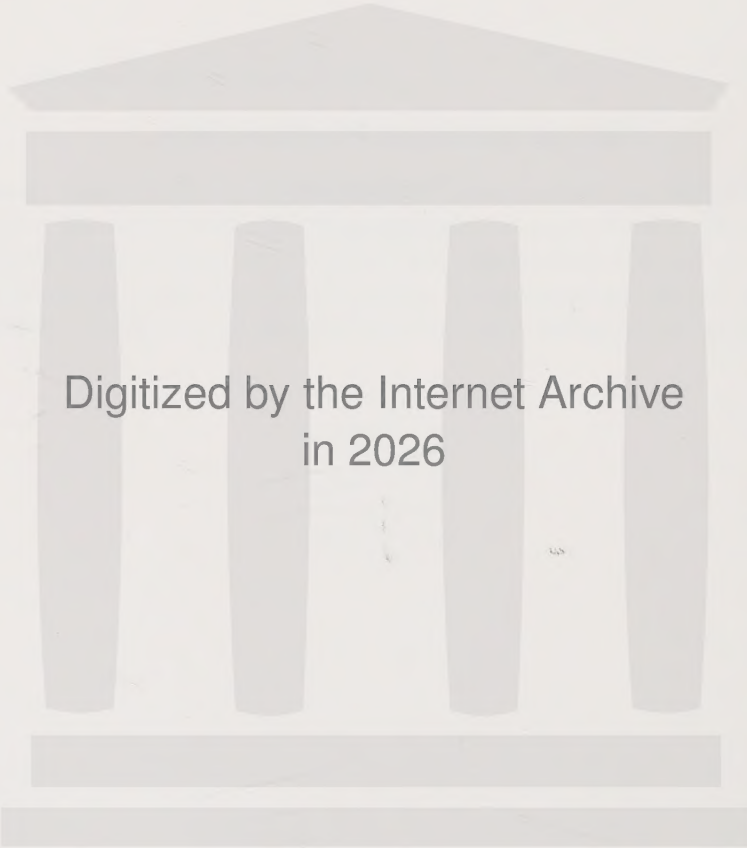
HERRN PROF. DR. PAUL KARRER,

unter dessen Leitung die vorliegende Dissertation am chemischen Institut der Universität Zürich ausgeführt wurde, möchte ich auch an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank aussprechen für die wertvollen Anregungen und die liebenswürdige Unterstützung, die er mir und meiner Arbeit stets in entgegenkommendster Weise zuteil werden ließ.



MEINEN LIEBEN ELTERN

in Dankbarkeit
gewidmet



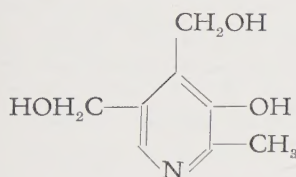
Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507223_0068

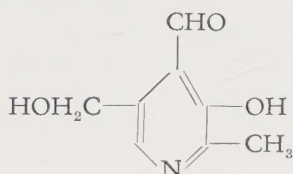
THEORETISCHER TEIL

I. Einleitung

Snell¹⁾ hat 1944 nachgewiesen, dass die Wachstumswirkung des Vitamins B₆ (Pyridoxin) für Milchsäurebakterien und Kulturen von *Strept. faecalis* vom Pyridoxal, einem Derivat des Pyridoxins, wesentlich übertroffen wird. Es liess sich zeigen, dass Pyridoxal im Gewebe vorkommt und dass Hefepilze und Tiere Pyridoxin in Pyridoxal verwandeln, woraus die biologische Bedeutung des Pyridoxals ersichtlich ist.



Pyridoxin



Pyridoxal

Einer zusammenfassenden und gegenüberstellenden Veröffentlichung von O. Isler²⁾ ist zu entnehmen, dass der Aldehyd des Vitamins A₁, nämlich das Retinen 1, eine biologische Aktivität aufweist, die derjenigen des Vitamins A₁ nicht nachsteht. Retinen wird vom Organismus nach J. Glover, T. W. Goodwin und R. A. Morton³⁾ in Vitamin A übergeführt.

In beiden angeführten Beispielen hat also die Verwandlung des Vitamins in den korrespondierenden Aldehyd keine Einbusse an biologischer Wirkung zur Folge, vielmehr tritt im Falle des Pyridoxals noch eine Erhöhung auf. Es schien deshalb vielleicht von Interesse, noch ein weiteres Beispiel in der Vitamin B-Gruppe zu studieren. Hierzu wurde das Thiamin (Vitamin B₁, Aneurin) ausgewählt, von dem bis heute der entsprechende Aldehyd nicht in reinem Zustand isoliert werden konnte. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit Untersuchungen zur Darstellung von Aneurinaldehyd.

¹⁾ Snell, J. *biol. Ch.* 154, 313 (1944).

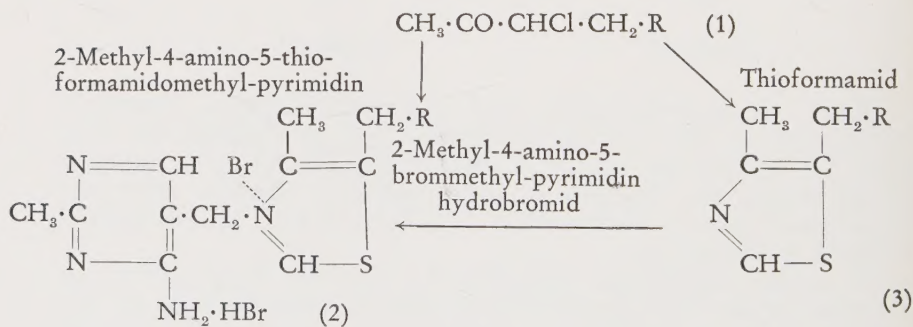
²⁾ O. Isler, *Chimia* 4, 103 (1950).

³⁾ J. Glover, T. W. Goodwin und R. A. Morton, *Biochem. J.* 43, 109 (1948).

II. Die Möglichkeiten der Darstellung des Aneurinaldehydes

Schon früher ⁴⁾ ist versucht worden, über das Benzolsulfonylhydrazid des 4-Methyl-5-carboxymethyl-thiazols zum 4-Methyl-5-formylmethyl-thiazol (8) zu gelangen. Diese Bemühungen schlugen erwartungsgemäss fehl, da die Behandlung von Benzolsulfonylhydraziden mit Soda nur dann zu den entsprechenden Aldehyden führt, wenn die Carboxygruppe direkt mit einem Ringsystem verbunden ist, wie dieses z. B. von H. L. Holmes, C. C. Lee und A. Mooradian ⁵⁾ beschrieben wird.

Man hoffte also, das 4-Methyl-5-formylmethyl-thiazol (8) darstellen zu können, um dann durch Kondensation mit 2-Methyl-4-amino-5-brommethyl-pyrimidin-hydrobromid den Aneurinaldehyd zu erhalten. Es steht aber noch ein direkterer Weg für die Synthese des Thiaminaldehyds in der Anlagerung von 3-Aceto-3-chlor-propanal-1 (10) an 2-Methyl-4-amino-5-thioformamidomethyl-pyrimidin zur Verfügung. Beide Arten des Aufbaus erfordern eine aliphatische Substanz vom allgemeinen Typus (1), denn auch der Thiazolring selbst kann aus (1) und Thioformamid zweckmässig dargestellt werden.

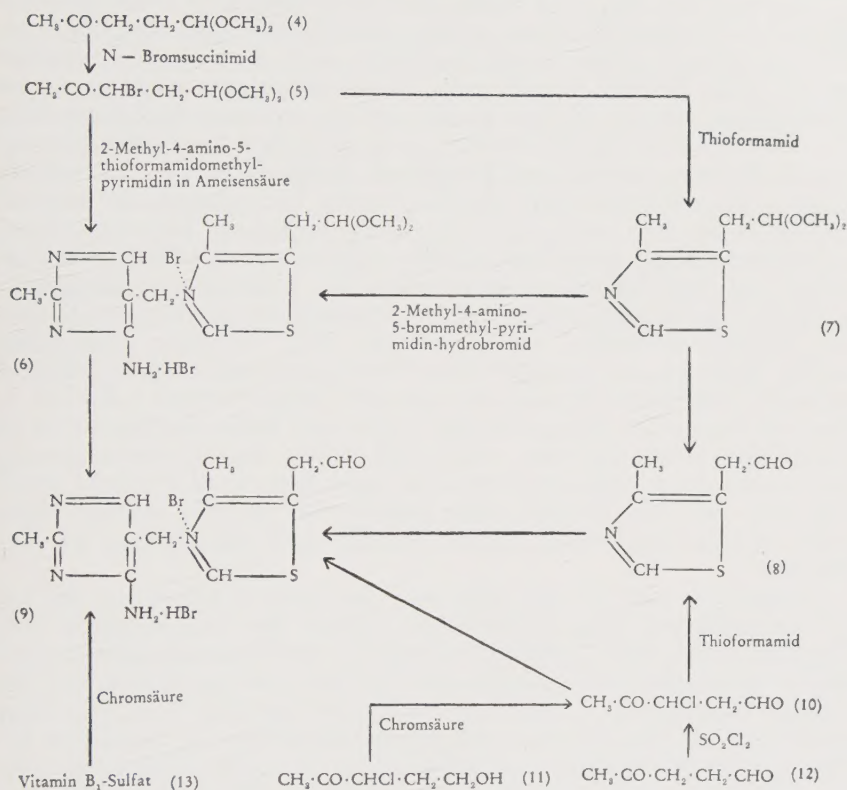


Bei den Versuchen zur Darstellung von Thiaminaldehyd konnte man von Substanzen der Formel (1) ausgehen, wobei R entweder CHO bedeutet, oder aber eine Gruppierung bezeichnet, aus welcher der gesuchte Aldehyd hervorgehen kann. Die angestellten Untersuchungen unterscheiden sich hauptsächlich durch die Wahl von R, weshalb sich die Einteilung der Arbeit nach ihr richten soll.

⁴⁾ D. Price, E. L. May und F. D. Pickel, Am. Soc. 62, 2818 (1940).

⁵⁾ H. L. Holmes, C. C. Lee und A. Mooradian, Am. Soc. 69, 1998 (1947).

1. Synthesen im Rahmen von R = CHO



Die einfachste Methode, um Aneurinaldehyd (9) zu gewinnen, bestünde in einer vorsichtigen Oxydation von Vitamin B₁-Sulfat (13) mittels Chromsäure in Eisessig bei Zimmertemperatur. Sie führt aber in kleiner Menge (neben unverändertem Ausgangsmaterial) zu einem gelben, vermutlich uneinheitlichen Produkt, dessen weitere Reinigung wenig aussichtsreich erschien. Vitamin B₁-Sulfat⁶⁾ kann nicht in genau stöchiometrischer Zusammensetzung erhalten werden, weil sich Salze vom Typus z. B. 2 X (SO₄)₃ und 2 X (SO₄)₄ bilden. Die Berechnung

⁶⁾ H. W. Kinnersley, J. R. O'Brien und R. A. Peters, Biochem. J. 29, 701 (1935).

der anzuwendenden Chromsäuremenge geschieht am besten nach dem durch Analyse ermittelten Stickstoffgehalt des Sulfates.

Ein weiterer und noch wenig erprobter Weg geht vom Lävulin-aldehyddimethylacetal ⁸⁾ aus, welches allerdings schlecht zugänglich ist. Die von Harries angegebenen Ausbeuten an Rohöl wurden ebenfalls erzielt, doch besteht dasselbe nur zum allerkleinsten Teil aus dem gewünschten Acetal, so dass die Herstellung mühsam und kostspielig ist. Das Lävulin-aldehyddimethylacetal (4) sollte durch Bromierung mit N-Bromsuccinimid in Tetrachlorkohlenstoff in (5) verwandelt werden, was vielleicht auch erreicht wurde. Im wesentlichen verläuft die Reaktion aber unübersichtlich unter teilweiser Selbstzersetzung und Verharzung. 2 Fraktionen, die isoliert und untersucht wurden, zeigten mit zunehmendem Bromgehalt eine Abnahme an Methoxyl-anteil der Verbindung. Offensichtlich werden auch noch andere Stellen im Molekül bromiert. Aussichtsreicher wäre vielleicht eine unter milden Bedingungen durchgeführte Chlorierung mit Sulphurylchlorid in Benzol ähnlich den Angaben des amerikanischen Patentes 2 216 574 ⁷⁾. Eine diesbezügliche Halogenierung wurde am freien Aldehyd (12) in einem Vorversuch probiert, wobei sich zeigte, dass Zersetzungsreaktionen erst dann beginnen, wenn auf dem Wasserbad erwärmt wird, was aber für den Umsatz nicht erforderlich zu sein scheint, denn schon vorher war wenig Schwefeldioxyd und Salzsäuregas zu bemerken.

Ausgehend von (5) oder (10) war der Aufbau auf einem der auf S. 7 angegebenen Wege beabsichtigt. Neben der Kondensation mit Thioformamid mit 2-Methyl-4-amino-5-thioformamidomethyl-pyrimidin steht auch noch diejenige mit Thioharnstoff zur Verfügung, bei welcher zunächst ein 2-Amino-thiazolderivat gebildet wird, das einer nachfolgenden Diazotierung und damit Entaminierung zugänglich ist. Von Fall zu Fall mag die eine oder andere Methode vorzuziehen sein. Da Thiazolringschlüsse dieser Art mit einem α -Chlorketon (1) S. 6 im Verlauf der Arbeit öfters angewendet wurden, soll auf die gemachten Erfahrungen hier kurz eingegangen werden.

Todd und Bergel ⁹⁾ schmelzen 2-Methyl-4-amino-5-thioformamidomethyl-pyrimidin und 3-Aceto-3-chlor-propanol-1 (11) bei etwa 120° zusammen, wobei sie Vitamin B₁ in nicht angegebener Ausbeute erhalten. Das Verfahren war nicht übertragbar, wenn die eine Komponente durch 4-Aceto-4-chlor-buten-1,2 (18) S. 10 ¹⁰⁾ ersetzt wurde;

⁷⁾ Amerikanisches Patent Nr. 2 216 574 vom 1. 10. 1940.

⁸⁾ Harries, Ber. 31, 41 (1898).

⁹⁾ Todd und Bergel, Soc. 364 (1937).

¹⁰⁾ P. Karrer und M. Schoeller, Helv. 34, 826 (1951).

es bewährte sich die Kondensation in wasserfreier Ameisensäure¹¹⁾, die sich um so befriedigender gestaltete, je höher die Versuchstemperatur gewählt war¹²⁾. Die entstehenden Verunreinigungen können vom Ausgangsmaterial leicht abgetrennt werden, weil das Vitamin-derivat zumeist direkt beim Erkalten aus der Lösung kristallisiert¹⁰⁾. Beim weiteren Abkühlen fällt dann 2-Methyl-4-amino-5-thioformamidomethyl-pyrimidin-hydrochlorid aus, das meines Wissens bisher in der Literatur nicht beschrieben ist.

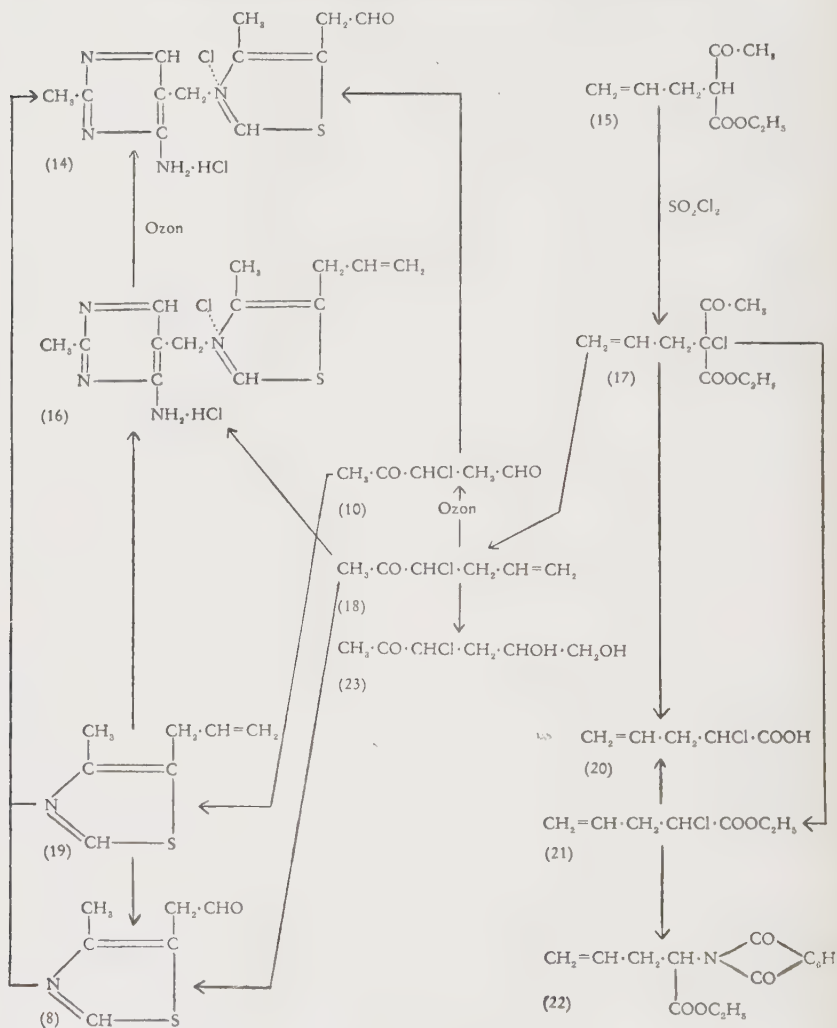
Weniger reaktionsfreudig als Thioharnstoff scheint Thioformamid zu sein. So benutzte H. Beyer¹³⁾ für die Darstellung von 2-Amino-4-methyl-5-(β , γ -epoxy-propyl)-thiazol α -Acetyl- α , δ -dichlor- γ -valerolacton und Thioharnstoff. Der Versuch hingegen, das auf S. 16 geschilderte 4-Methyl-5-(β , γ -epoxy-propyl)-thiazol mit Hilfe von Thioformamid und α -Acetyl- α , δ -dichlor- γ -valerolacton zu gewinnen, scheiterte.

¹¹⁾ M. Kofler und L. Sternbach, *Helv.* 24, 1017 (1941).

¹²⁾ P. Karrer, R. Schwyzer und K. Kostic, *Helv.* 33, 1484 (1950).

¹³⁾ H. Beyer, *Ber.* 74, 1103 (1941).

2. Synthesen im Rahmen von R = CH = CH₂



Zweck der Einführung des Allylrestes war die spätere Oxydation der Verbindung mittels Ozon zum Aldehyd (8), (10) oder (14), bzw. die Verwandlung in eine Glykolgruppierung, deren Besprechung auf S. 15 folgt. In dem oben angegebenen Schema kommt dem 4-Aceto-4-chlor-buten-1,2 (18) eine gewisse Bedeutung zu, da es mannigfaltige Verwendungsmöglichkeiten bietet. Das primäre Interesse konzentrierte

sich daher auf die Darstellung desselben. Als Ausgangsmaterial dient das 4-Aceto-4-carbäthoxy-buten-1,2¹⁴⁾, das leicht aus Natriumacetessigester und Allyljodid gewonnen werden kann. Für größere Ansätze eignet sich auch Allylbromid, welches, unter ähnlichen Bedingungen mit Natriumacetessigester umgesetzt, eine etwas schlechtere Ausbeute liefert. Die Chlorierung mit Sulphurylchlorid zum 4-Chlor-4-aceto-4-carbäthoxy-buten-1,2 (17) geht glatt vonstatten; für die nachfolgende Verseifung und Kohlendioxydabspaltung musste jedoch nach einer geeigneten Behandlungsmethode gesucht werden. Die Einwirkung von verdünnter Natronlauge führt zum 4-Chlor-4-carbäthoxy-buten-1,2 (21) und 4-Chlor-4-carboxy-buten-1,2 (20). Bei wechselndem Äthoxylgehalt, aber konstant bleibendem C, H- und Chlorgehalt, zeigt (21) frisch destilliert gelbe Farbe, die im Verlauf von Tagen oder Wochen bis zur Farblosigkeit verblasst. Die Umlagerungen, welche die Substanz offenbar hierbei erfährt, wurden nicht näher untersucht. Von (21) lässt sich ein kristallisiertes Phtalimidosalz herstellen, welches beim Aufbewahren keine Veränderungen zeigte.

Die saure Verseifung gelang mit 15%iger Schwefelsäure in Eisessig. Andere Versuche mit Salzsäure in Eisessig oder Wasser im Bombenrohr ergaben chlorierte und teilweise noch äthoxylhaltige Verbindungen. Resultatlos verlief eine Umesterung in Eisessig, dem eine Spur wasserfreies Zinkchlorid zugesetzt war.

4-Chlor-4-aceto-buten-1,2 (18) ist in reinem Zustand farblos. Bei längerem Stehen an der Luft bräunt es sich allmählich. Gegen Ozon, Perphthalsäure und teilweise auch Peressigsäure erweist sich seine Doppelbindung als recht stabil, weniger gegen Perameisensäure und Osmiumtetroxyd. — Das Chlor ist schwer gegen andere Reste ersetzbar. So konnte trotz 7-stündigem Kochen mit Silberacetat in Alkohol kein Umsatz erzielt werden. — Brom in Chloroform wird bei 0° praktisch momentan addiert, wobei mehr als 2 Atome Brom pro Mol aufgenommen werden.

4-Chlor-4-aceto-buten-1,2 (18) kondensiert sich, wie auf S. 9 beschrieben, mit 2-Methyl-4-amino-5-thioformamidomethyl-pyrimidin in wasserfreier Ameisensäure zu 3-(4'-Amino-2'-methylpyrimidyl-5'-methyl)-4-methyl-5-allyl-thiazoliumchlorid-hydrochlorid (16), der Kürze halber mit „Allylaneurin“ bezeichnet. Allylaneurin gibt einen starken Thiochromtest und entspricht in seinen Löslichkeitsverhältnissen ganz dem Vitamin B₁. Es ist physiologisch nach Herrn Prof. W. H. Schopfer, Bern, unwirksam. Dieses Resultat kann kaum über-

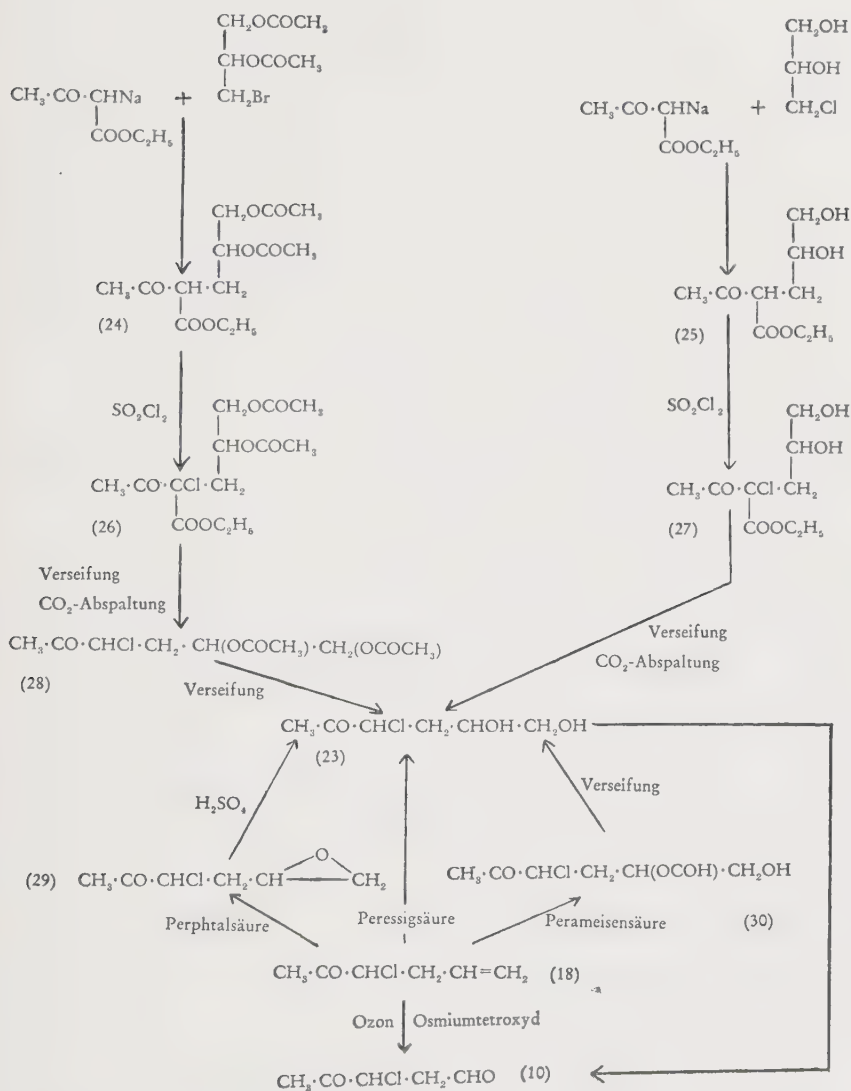
¹⁴⁾ F. Zeidler, *Annalen* 187, 33 (1877).
O. Hofmann, *Annalen* 201, 77 (1880).

raschen, denn ein Präparat, das anstelle der Allylgruppe in 5-Stellung des Thiazolkerns einen Äthylenylrest enthält, ist ebenfalls biologisch inaktiv¹⁵⁾. Um so bedeutungsvoller aber erscheint es, dass die Behandlung von Allylaneurin in Eisessig bei Zimmertemperatur mit Ozon zu einem Oxydationsprodukt führt, dessen Wirksamkeit etwa $\frac{1}{60}$ derjenigen des Vitamins B₁ beträgt. Da die Ozonisierung des Allylaneurins auch noch abgebaute Öle liefert, welche als Begleitstoffe die Aktivität herabsetzen müssen, wäre das Versuchsergebnis vielleicht so zu deuten, dass in kleiner Menge Thiaminaldehyd gebildet wurde. Es müsste demnach wirksam sein. Hierfür sprechen auch die auf S. 17 folgenden Ausführungen.

Die Verbindungen (8), (10) und (19) wurden nicht dargestellt. Sie zeigen nur, wie mannigfaltig die Wege sind, welche man für die Herstellung von Aneurinaldehyd in Betracht ziehen könnte.

¹⁵⁾ F. Schultz, Z. physiol. Chem. 265, 111 (1940).

3. Synthesen im Rahmen von R = CHO $\cdot$ CH $_2$ OH



Das 4-Aceto-4-chlor-butandiol-1,2 (23) sollte als Ausgangsmaterial für die Ringschliessung im Sinne von S. 16 dienen. Die Herstellung von 4-Methyl-5-(β,γ -dioxy-propyl)-thiazol gelang dann aber auf einfacherem Wege, so dass die Arbeiten zur Gewinnung von (23) nicht fortgesetzt wurden. Später zeigte sich dann, dass die Glykolspaltung mit Hilfe von Bleitetraazetat, Perjodsäure oder Natriummetabismutat, am 4-Methyl-5-(β,γ -dioxy-propyl)-thiazol ausgeführt, keinen glatten Verlauf nimmt. Deshalb kommt den Versuchen zur Darstellung von 4-Aceto-4-chlor-butandiol-1,2 erneute Bedeutung zu, weil es vielleicht einer Aufspaltung der Glykolgruppierung zum 3-Aceto-3-chlor-propanal-1 (10) zugänglich wäre. In Frage käme wohl in erster Linie Bleitetraazetat in Eisessig-Benzol. Vorversuche bewiesen die Stabilität des Chlors im 4-Aceto-4-chlor-(1,2?)-formoxy-butanol-(1,2?) (30) gegenüber Bleitetraazetat selbst beim Kochen. Ähnliches dürfte auch für (23) gelten. Ein aus (30) hergestelltes Rohprodukt von (23) liefert in der Siedehitze nach Zusatz von Bleitetraazetat Formaldehyd, der durch Fuchsinchwefeligsäure nachgewiesen werden konnte.

Für die Darstellung von 4-Aceto-4-chlor-butandiol-1,2 (23) kommen verschiedene Verfahren in Betracht. In ihrem Wesen nahe verwandt sind 3 Bildungsmöglichkeiten, nämlich:

- 1.) Die Herstellung von 1,2-Diacetoxy-4-carbäthoxy-hexanon-5 (24) aus Natriumacetessigester und 1-Brom-2,3-diacetoxy-propan durch Kochen in Benzol. Sie gelang in sehr schlechter Ausbeute. Mit Sulphurylchlorid lässt sich (24) chlorieren, wobei sich Fraktionen mit verschiedenem Chlorgehalt abtrennen lassen. Auf eine nähere Untersuchung wurde wegen den auf S. 14 angegebenen Gründen verzichtet. Die weitere Fortsetzung war über (28) geplant: (26) lässt sich wahrscheinlich unter ähnlichen Bedingungen zu (28) verseifen, wie das 4-Aceto-4-chlor-4-carbäthoxy-buten-1,2 (17) zum 4-Aceto-4-chlor-buten-1,2 (18)¹⁰. Die Verseifung von (28) zu (23) sollte keine Schwierigkeiten bieten, denn Vorversuche zeigten, dass das bekannte 1-Acetoxy-3-aceto-3-chlor-propan in wässriger und alkoholischer Salzsäure leicht in 3-Aceto-3-chlor-propanol-1 übergeführt werden kann. Es lässt sich auch mit abs. methylalkoholischer Salzsäure umestern.

- 2.) Beim Umsatz von α -Monochlorhydrin und Natriumacetessigester wird unter Kochsalzabscheidung zur Hauptsache eine sirupartige Verbindung gebildet, die in Alkohol leicht löslich ist. Daneben entsteht noch ein in Benzol löslicher Anteil.

- 3.) Die Darstellung von 1,2-Dioxy-4-carbäthoxy-hexanon-5 (25) durch Behandlung mit verdünnter Schwefelsäure aus 1,2-Epoxy-4-carbäthoxy-hexanon-5. Versuche, 1,2-Epoxy-4-carbäthoxy-hexanon-5 aus Epichlorhydrin und Natriumacetessigester zu gewinnen, scheiter-

ten, weil sich anstelle der gesuchten Verbindung nach Leuchs ¹⁶⁾ α -Acetyl- δ -chlor- γ -valerolacton bildet. Änderungen der Reaktionsbedingungen führten nicht zu dem gewünschten Ergebnis.

Einfacher als diese mehrstufigen Synthesen scheint die Einwirkung von Persäuren und Osmiumtetroxyd auf 4-Aceto-4-chlor-buten-1,2 (18) zu sein, doch bereitet die Oxydation der Doppelbindung Schwierigkeiten und ist von der Art des Oxydationsmittels sehr abhängig. Mit Perphthalsäure, bei Zimmertemperatur angewendet, wurde z. B. kein wesentlicher Umsatz erzielt. Auch Peressigsäure befriedigt wenig. Die vorsichtige Anwendung von Perameisensäure gestattet die Isolierung von (30), eines Monoformylderivates des Glykols (23), wobei die 1- oder 2-Stellung des Formylrestes noch nicht abgeklärt ist. Die Wahl der Reaktionstemperatur ist hierbei wichtig, andernfalls findet keine Oxydation oder aber eine zu weitgehende statt. Im letzteren Falle greift die Perameisensäure noch an anderer Stelle an, wobei Verbindungen entstehen, die sich durch erhöhten Chlorgehalt auszeichnen.

Osmiumtetroxyd, in berechneter Menge mit 4-Aceto-4-chlor-buten-1,2 (18) in abs. Äther zusammengegeben, liefert in kleiner Menge ein syrupartiges Öl, welches gegenüber dem 4-Aceto-4-chlor-butandiol-1,2 (23) zu hohe C,H-Werte und zu tiefen Chlorgehalt aufweist. Ausserdem fallen nach kurzer Zeit schwarze Osmiumoxyde aus, deren Vorhandensein auf eine weitergehende Oxydation von (18) schließen läßt. Anders verhält sich Wasserstoffsuperoxyd in abs. tertiärem Butanol mit Osmiumtetroxydkatalysator. Das Reaktionsprodukt destilliert schon im gewöhnlichen Vakuum, weshalb es kaum das gesuchte 4-Aceto-4-chlor-butandiol-1,2 (23) sein dürfte. Vielmehr wäre das 3-Aceto-3-chlor-propanal-1 (10) in Erwägung zu ziehen, da ein direkter Abbau zum Aldehyd schon früher ¹⁷⁾ bei anderer Gelegenheit beobachtet worden ist.

Weitere Arbeiten, die im Rahmen der Synthesen von $R = \text{CHOH} \cdot \text{CH}_2\text{OH}$, vgl. S. 13, unternommen wurden, benutzten (30) und 2-Amino-4-methyl-5-(β,γ -epoxy-propyl)-thiazol ¹³⁾ als Ausgangsmaterial:

¹⁶⁾ H. Leuchs, Ber. 44, 1511 (1911).

¹⁷⁾ R. Criegee, Annalen 522, 83 (1936).



Ausgehend vom bekannten 2-Amino-4-methyl-5-(β,γ -epoxypropyl)-thiazol¹³⁾ synthetisierten P. Karrer und M. Schoeller¹⁰⁾ über die Wege (32), (33) die Verbindung (35) und hieraus schliesslich 3-(4'-Amino-2'-methylpyrimidyl-5'-methyl)-4-methyl-5-(β,γ -dioxy-propyl)-thiazoliumbromid-hydrobromid (37), der Kürze halber mit „Aneuringlykolbromid“ bezeichnet. Als Hauptschwierigkeit erwies sich hierbei die Diazotierung der 2-Aminogruppe in den Thiazolringen (31) und (33), die nur in konzentrierter Salzsäure, ähnlich dem 2-Amino-4-methyl-5-(β -oxyäthyl)-thiazol¹⁸⁾ und α -Aminopyridin¹⁹⁾, gelingt. Die Ausbeuten betragen etwa 30%. Sie lassen sich durch Zusatz einer Messerspitze von Kupfersulfat auf 45—60% steigern. Überdies bewirkt die kleine Beimengung eine wesentlich erleichterte Aufarbeitung.

Aneuringlykolbromid ist physiologisch unwirksam und darüber hinaus nach Herrn Prof. W. H. Schopfer, Bern, für einige Mikroorganismen ein starker Antagonist des Vitamins B₁. Chemisch zeigt es sich dem Thiamin sehr nah verwandt und gibt einen violetten Thiochromtest. Aneuringlykolbromid kann mit Silberchlorid leicht in das entsprechende Chlorid verwandelt werden, mit wässrigem Silberazetat in Aneuringlykolazetat, das in der Hitze unter Auftreten von thiazolartigem Geruch und Bildung eines weissen, sublimierbaren Körpers leicht zersetzlich ist; aus heissem Methanol-Äthanol-Gemisch fällt es mitunter voluminös gallertig aus. Zum Vergleich konnte ein Azetat des Vitamins B₁ nicht herangezogen werden, da ein solches bisher nicht beschrieben wurde.

Gegen glykolspaltende Mittel wie Perjodsäure, Bleitetraazetat und Natriummetabisulfat ist Aneuringlykolchlorid bzw. Aneuringlykolazetat sehr empfindlich. Die Überführung von (37) in den Aneurinaldehyd (9) bereitete daher Schwierigkeiten, die bis heute nicht befriedigend gelöst werden konnten. Während Thiamin von Perjodsäure bei Zimmertemperatur nicht angegriffen wird, scheint dies beim Aneuringlykolchlorid der Fall zu sein, indem unter Bildung von (9) gleichzeitig ein Abbau parallel geht. Für das Entstehen des Aneurinaldehydes spricht das nachweisbare Auftreten von Formaldehyd und die schwache biologische Aktivität der resultierenden Produkte. Im Zusammenhang mit den auf S. 12 geschilderten Ergebnissen gewinnt diese Wirksamkeit an Bedeutung, weil auf zwei voneinander unabhängigen Wegen aus inaktivem Material aktives erhalten wurde! Für den Abbau andererseits sprechen Versuche, die am 4-Methyl-5-(β,γ -dioxy-propyl)-thiazol (35) vorgenommen wurden, indem es, mit der berechneten Menge Perjodsäure bei bis zu -10^0 zusammengebracht,

¹⁸⁾ J. B. Hatcher, Am. Soc. 69, 465 (1947).

¹⁹⁾ W. Markwald, Ber. 27, 1322 (1894).

keinen Aldehyd (8) lieferte. Vielmehr entstand als Hauptanteil eine in langen Nadeln kristallisierte Verbindung mit der ungefähren Summenformel C_8H_5ONS . Man darf sich vielleicht vorstellen, dass die Verhältnisse in der Thiazolkomponente des Aneuringlykolchlorides ähnlich liegen, insbesondere weil nach kürzerer oder längerer Zeit während der Reaktion spontan Jod abgeschieden wird, dessen Auftreten eine weitgehende Reduktion der Perjodsäure bzw. weitgehende Oxydation des Thiaminrestmoleküls zur Voraussetzung hat. — Anders verhält sich dagegen Bleitetraazetat in Eisessig gegen Aneuringlykol, indem es keine Abspaltung von Formaldehyd bewirkt und somit auch keinen Aneurinaldehyd liefern kann. Die unter verschiedenen Bedingungen vorgenommenen Oxydationen ergaben nur physiologisch unwirksame Präparate. Vermutlich wird der Schwefel unter Umständen sogar bis zum Bleisulfat aufoxydiert. So konnte letzteres aus einem Ansatz isoliert werden, bei welchem der Verbrauch von Bleitetraazetat pro Mol Aneuringlykolazetat kontrolliert wurde. Innerhalb 64 Stunden verbrauchte das Azetat 6,31 Mol Bleitetraazetat. Gewöhnliches Vitamin B_1 -chlorid des Handels war schon nach 12 Stunden nach Verbrauch von 1,044 Mol Bleitetraazetat ohne Abscheidung von Bleisulfat gegen Bleitetraazetat beständig. Neben der Oxydation müssen aber auch noch Acetylierungsreaktionen in Betracht gezogen werden, die bei der Glykolspaltung von (35) zu (8) anscheinend eine Rolle spielen. Jedenfalls stimmte die Analyse einer Fraktion der Abbauprodukte recht gut auf ein X-Acetyl-4-methyl-5-formylmethyl-thiazol. Zum Unterschied der Wirkungsweise des Bleitetraazetats auf Aneuringlykolazetat tritt hier offenbar auch echte Glykolspaltung ein. Formaldehyd ist allerdings nicht mit Sicherheit nachgewiesen worden. — In neuerer Zeit wird die Glykolspaltung von W. Rigby ²⁰⁾ auch mit Natriummetabismutat ausgeführt. Die Literaturangaben liessen sich am Beispiel des Äthylenglykols ohne weiteres reproduzieren. Die Anwendung der Methode auf Aneuringlykolchlorid blieb erfolglos. Ein wesentlicher Umsatz ließ sich nicht beobachten.

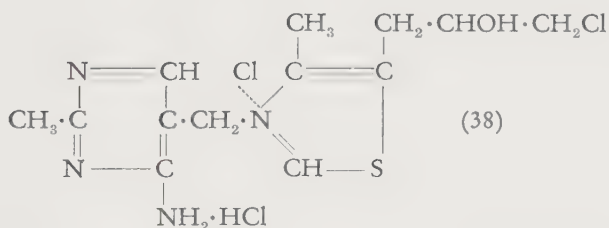
Andere Arbeiten, auf S. 16 angedeutet, befassten sich, von (30) ausgehend, mit der Darstellung des Aneuringlykolbromids. Sie verdienen wenig Interesse angesichts der Tatsache, dass die Überführung von (37) in (9) Schwierigkeiten bereitet. So konnte (30) mit Thioformamid nicht zu (34) und mit 2-Methyl-4-amino-5-thioformamidomethyl-pyrimidin in Ameisensäure nicht zu (36) kondensiert werden. Lediglich geringe Mengen liessen sich von (36) mit Hilfe des Thiochromtestes nachweisen, der nach Todd und Bergel ²¹⁾ ausgeführt wurde.

²⁰⁾ W. Rigby, *Nature* (London) **164**, 185 (1949).

²¹⁾ Todd und Bergel, *Ber.* **68**, 2257 (1935).

Die anderen auf S. 16 erwähnten Reaktionsmöglichkeiten sind durch Pfeile angedeutet, die die Mannigfaltigkeit der Wege bezeichnen sollen, welche zur Gewinnung von Aneurinaldehyd versucht werden können.

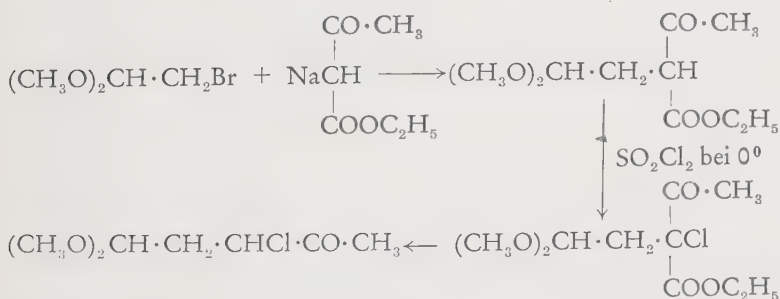
In Anlehnung an das Verfahren von H. Beyer¹³⁾, der Thioharnstoff mit α -Acetyl- α , δ -dichlor- γ -valerolacton zu 2-Amino-4-methyl-5-(β , γ -epoxy-propyl)-thiazol kondensierte, wurde versucht, mit 2-Methyl-4-amino-5-thioformamidomethyl-pyrimidin und α -Acetyl- α , δ -dichlor- γ -valerolacton zum 3-(4'-Amino-2'-methylpyrimidyl-5'-methyl)-4-methyl-5-(β -oxy- γ -chlor-propyl)-thiazoliumchlorid-hydrochlorid (38)



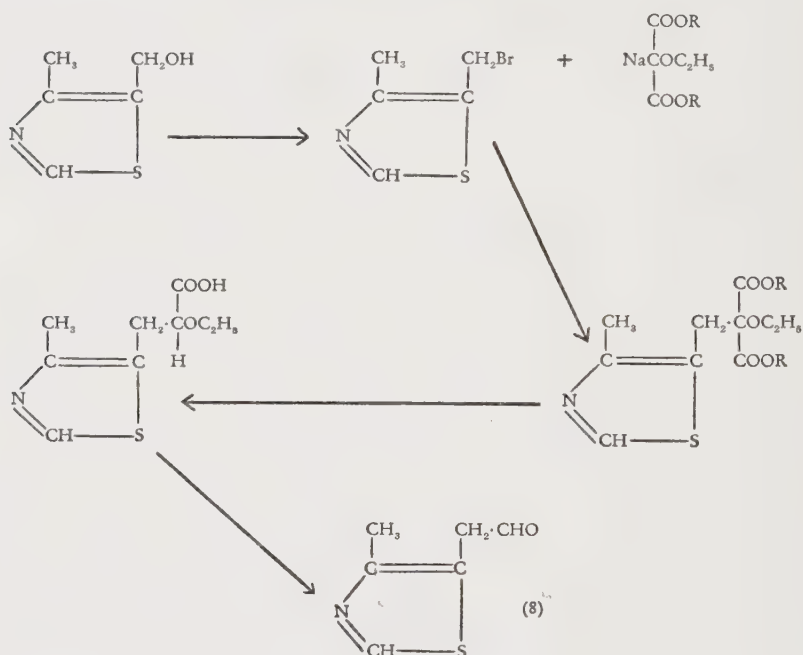
zu gelangen, um dieses dann in das Glykol (37) überzuführen. Der beabsichtigte Umsatz trat hingegen nicht ein.

III. Ausblick

Die vorliegende Arbeit hat gezeigt, dass es nicht sehr zweckmässig ist, für R (Seite 6) einen anderen Rest als CHO oder CH(OCH₃)₂ einzuführen, weil die Spaltung einer Allyl- oder Glykolgruppierung auf Schwierigkeiten stösst, wenigstens im Zusammenhang mit dem Thiazolring. Man müsste also z. B. wie folgt vorgehen:



Die Fortsetzung ergibt sich nach S. 7 wie für das β -Bromlävulinaldehyddimethylacetal angegeben. Damit sind natürlich nicht alle weiteren Darstellungsmöglichkeiten erschöpft. So gestattet z. B. eine von Darzens²²⁾ angegebene Methode die Überführung von Alkylhalogeniden in Aldehyde mit einem Kohlenstoffatom mehr im Molekül.



Aus (8) liesse sich dann vielleicht mit 2-Methyl-4-amino-5-bromomethyl-pyrimidin-hydrobromid der Aneurinaldehyd (9) gewinnen.

Darüber hinaus ist die Weiterführung schon begonnener Synthesen möglicherweise lohnend.

²²⁾ Darzens, C. R. hebdomadaire des Séances Acad. Sci. 196, 489 (1933).

EXPERIMENTELLER TEIL

I. Versuche zu den Synthesen im Rahmen von $R = CHO$

1. Oxydation von Vitamin B₁-Sulfat mittels Chromsäure (vgl. S. 7):

872 mg Aneurinsulfat ⁶⁾ (Gehalt N 15,42%) in 2 ccm Eisessig werden langsam mit einer Lösung von 160 mg Chromsäure in 5 ccm 60%iger Essigsäure versetzt und nach Zusatz von 4 Tropfen sehr verdünnter Schwefelsäure 24 Stunden lang bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Hierauf verdampft man den Eisessig im Vakuum, nimmt den Rückstand in wenig Wasser auf und tropft Bariumchloridlösung zu, bis kein neuer Niederschlag von Bariumsulfat mehr entsteht. Jetzt wird erneut im Vakuum zur Trockne eingedampft und dann das letzte Wasser mittels Phosphorpentoxyd bei 40° im Hochvakuum entzogen, worauf das Reaktionsprodukt aus abs. Alkohol fraktioniert kristallisiert werden kann. Hierbei nimmt die Löslichkeit in folgender Reihenfolge zu: Bariumchlorid, Aneurinchlorid, ein gelbes Produkt, Chromchlorid. Aneurinchlorid liess sich durch Mischschmelzpunkt identifizieren. Bariumchlorid und Chromchlorid sind auf diese Weise leicht abtrennbar, während sich das gelbe Produkt vom Aneurinchlorid nur schwer befreien lässt, weshalb in wässriger Lösung ein Chromatogramm an Frankonit KL probiert wurde. Hierbei entstanden 3 Zonen.

1. Zone: gelber Körper (sehr schmal)
2. Zone: weiss gefärbt (etwa 2 cm)
3. Zone: grün gefärbt (sehr schmal)

Der gelbe Körper kann mit verdünnter Salzsäure wieder eluiert werden. Die Mengen waren jedoch so klein, dass auf weitere Aufarbeitung verzichtet wurde. Zone 2 gibt einen Thiochromtest und wird vermutlich aus Aneurinchlorid bestehen. Zone 3 enthielt Chromchlorid.

2. Bromierung von Lävulinaldehyddimethylacetal mittels N-Bromsuccinimid in Tetrachlorkohlenstoff (vgl. S. 8):

Zu einer Aufschlammung von 5,68 g N-Bromsuccinimid in 25 ccm Tetrachlorkohlenstoff wurden in einer Portion 4,52 g Lävulinaldehyddimethylacetalrohprodukt (Ber. C 57,54%, H 9,58%, Gef. C 59,91%, H 8,83%) hinzugefügt und die Mischung während 4 Stunden am Rückflusskühler auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Die entstandene verkohlte und kristallin verkrustete Masse wird hierauf abgutscht und mit Tetrachlorkohlenstoff nachgewaschen. Das vom Lö-

sungsmittel im Vakuum befreite Filtrat lieferte, im Hochvakuum bei 0,01 mm destilliert, hauptsächlich zwei Fraktionen:

$C_7H_{13}O_3Br$	Ber. Br	35,55%	OCH_3	27,56%	
(225,09)	Fr. I Gef.	„ 18,42%	„ 14,62%	Sdp.	45—54°
	Fr. II „	„ 30,30%	„ 7,50%	„	54—90°

3. Vorversuch betreffend die Chlorierung von Lävulinaldehyd mittels Sulphurylchlorid in Benzol (vgl. S. 8):

0,62 g Lävulinaldehyd in 7 ccm abs. Benzol wurden unter lebhaftem Rühren bei 0° allmählich mit 0,82 g Sulphurylchlorid tropfenweise versetzt, wobei Salzsäuregas und Schwefeldioxyddämpfe entstanden. Nach dem Stehenlassen über Nacht kochte man zur Vervollständigung der Reaktion kurze Zeit auf dem Wasserbad, wobei das Gemisch rasch dunkel wurde. Beim nachfolgenden Abdestillieren des Lösungsmittels hinterblieb ein etwas harzartiger Rückstand, welcher Halogen enthielt.

4. Versuch zur Darstellung von Allylaneurin nach der Methode von Todd und Bergel (vgl. S. 8):

Eine Mischung von 4-Amino-5-thioformamidomethyl-2-methylpyrimidin und 1,16 g 4-Aceto-4-chlor-buten-1,2 wird während 20 Minuten auf 120° erhitzt. Hierbei tritt keinerlei Reaktion ein, weshalb die Temperatur bis auf 175° gesteigert wird. Eine weitere Erhöhung ist wegen des Siedepunktes des 4-Aceto-4-chlor-butens-1,2 nicht möglich, es sei denn, daß man im Rohr arbeiten würde. Indessen erleidet das 4-Amino-5-thioformamidomethyl-2-methylpyrimidin bei dieser Temperatur ohnehin schon eine Zersetzung, die sich in Schwefelwasserstoffentwicklung, Braunfärbung und Übergang in sirupähnliche Konsistenz äußert. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsprodukt wiederholt mit abs. Äther verrieben und das entstehende braune Pulver abfiltriert. Man nimmt den so gesammelten Rückstand in 7 ccm abs. Alkohol, der etwas HCl-Gas enthält, auf, worauf Kristallisation und teilweise Lösung eintritt. Die Kristalle werden in Alkohol gelöst, mit Tierkohle gekocht und mit Äther ausgefällt, worauf man sie aus Alkohol kristallisiert. Das Reaktionsprodukt, so gereinigt, erwies sich als 2-Methyl-4-amino-5-aminomethyl-pyrimidindihydrochlorid.

5. Darstellung von 2-Methyl-4-amino-5-thioformamidomethylpyrimidin-hydrochlorid (vgl. S. 9):

2-Methyl-4-amino-5-thioformamidomethyl-pyrimidin in Ameisensäure wird mit der berechneten Menge Salzsäure versetzt, wobei beim

Eindampfen oder vorher direkt das Hydrochlorid kristallisiert ausfällt. Smp.: 187—189°

$C_7H_{11}N_4S$	Ber. N 25,63%, S 14,29%
(218,70)	Gef. „ 25,60%, „ 14,63%

6. Versuch zur Darstellung von 4-Methyl-5-(β , γ -epoxypropyl)-thiazol aus Thioformamid und α -Acetyl- α , δ -dichlor- γ -valerolacton (vgl. S. 9):

4,14 g α -Acetyl- α , δ -dichlor- γ -valerolacton¹³⁾ erwärmte man in einer Lösung von 2,43 g Thioformamid²³⁾ (Gehalt S 34,69% in 6 ccm konz. Salzsäure und 14 ccm Wasser $\frac{1}{2}$ Stunde auf dem Wasserbad. Hierbei entwickelte sich unter Braunfärbung Kohlendioxyd. Nicht umgesetztes Material wurde nun mit Äther ausgeschüttelt und die Lösung mit 6 n Natronlauge alkalisch gemacht, worauf man sie mit Chloroform auszog. Nach dem Trocknen über Calciumchlorid und Abdampfen des Lösungsmittels blieb ein sehr geringer brauner, fester Rückstand. 4-Methyl-5-(β , γ -epoxy-propyl)-thiazol ist nach P. Karrer und M. Schoeller¹⁰⁾ hingegen flüssig.

II. Versuche zu den Synthesen im Rahmen $R = CH = CH_2$

7. Darstellung von 4-Aceto-4-carbäthoxy-buten-1,2 (15) (vgl. S. 10):

Zu Natriumacetessigester in abs. Benzol wird allmählich die berechnete Menge Allylbromid zugetropft und die Mischung nach Beendigung der exothermen Reaktion 12 Stunden unter Rückflusskühlung gekocht. Hierauf destilliert man das Benzol ab und fraktioniert im Vakuum. Ausbeute 72,5%. Sdp.₁₂: 89,5—92,5°.

$C_9H_{14}O_3$	Ber. C 63,53%, H 8,23%
(170,20)	Gef. „ 63,30%, H 8,52%

8. Darstellung von 4-Chlor-4-aceto-4-carbäthoxy-buten-1,2 (17) (vgl. S. 11):

Zu 51 g 4-Aceto-4-carbäthoxy-buten-1,2 wurden bei 0° unter Rühren während 1 $\frac{1}{4}$ Stunden 43,2 g Sulphurylchlorid hinzuge tropft, wobei Salzsäuregas und SO₂ entwichen. Das Reaktionsgemisch blieb während weiterer 2 $\frac{1}{2}$ Stunden bei gleicher Temperatur stehen. Um überschüssigen Chlorwasserstoff und SO₂ zu entfernen, wurde die Lösung nach dem Verdünnen mit 125 ccm abs. Äther kurze Zeit am Rückflusskühler gekocht und anschliessend der Äther wieder vertrie-

²³⁾ R. Willstätter und Th. Wirth, Ber. 42, 1911 (1909).

ben. Diese Operation muss unter Umständen 1—2mal wiederholt werden. Der Rückstand siedete im Hochvakuum (0,03—0,04 mm) bei 62—65°, im gewöhnlichen Vakuum (11 mm) bei 101°. Die Ausbeute betrug 48,7 g, was 80% der Theorie entspricht. 4-Chlor-4-aceto-4-carbäthoxy-buten-1,2 ist eine leicht bewegliche, angenehm riechende Flüssigkeit.

$C_9H_{13}O_3Cl$	Ber. C 52,78%, H 6,40%, OC_2H_5 22,00%
	Gef. „ 52,26%, „ 6,27%, „ 22,07%

9. Darstellung von 4-Chlor-4-carboxy-buten-1,2 (20) (vgl. S. 11):

A) Durch alkalische Verseifung von 4-Carbäthoxy-4-chlor-buten-1,2 (21):

Zu einer Mischung von 15,38 ccm 2 n Natronlauge und 5 g 4-Carbäthoxy-4-chlor-buten-1,2 wird so viel Alkohol hinzugefügt, bis eben gerade Lösung eintritt. Man lässt die Lösung etwa einen Tag stehen, dampft sie im Vakuum zur Trockene ein, nimmt den Rückstand in etwas Wasser auf, säuert mit HCl an und äthert schliesslich aus. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung über Calciumchlorid und Abdestillieren des Äthers wird der Rückstand im Hochvakuum fraktioniert (0,17 mm). Die Hauptmenge destilliert bei 72—73°. 4-Carboxy-4-chlor-buten-1,2 bildet eine farblose, unangenehm stechend riechende Flüssigkeit. Ausbeute 3,54 g, was 85,8% der Theorie entspricht.

$C_5H_7O_2Cl$	Ber. C 44,59%, H 5,24%
(134,57)	Gef. „ 44,81%, „ 5,93%

B) Durch saure Verseifung von 4-Carbäthoxy-4-chlor-buten-1,2 (21):

6,27 g 4-Carbäthoxy-4-chlor-buten-1,2 wurden in einer Mischung von 35 ccm Wasser, 85 ccm Alkohol und 4 ccm konz. HCl gelöst und die Mischung während 10 Stunden am Rückflusskühler gekocht. Danach wurde sie mit Äther extrahiert und der Ätherauszug je 2mal zuerst mit Wasser, dann mit 5%iger $KHCO_3$ -Lösung und schliesslich nochmals mit Wasser gewaschen, der Ätherextrakt über Natriumsulfat getrocknet und abdestilliert. Das entstandene Produkt erwies sich mit demjenigen der alkalischen Verseifung identisch.

10. Darstellung von 4-Chlor-4-carbäthoxy-buten-1,2 (21) (vgl. S. 11):

251 g 4-Chlor-4-aceto-4-carbäthoxy-buten-1,2 (17) werden in 1 Liter Alkohol gelöst und das Gemisch allmählich unter Rühren und Kühlung bei Zimmertemperatur mit 617,9 ccm 2 n NaOH versetzt. Hierbei tritt Gelbfärbung und angenehmer Geruch auf, der vom gesuchten Ester herrührt. Nach einem Tag reagiert die Lösung vollstän-

dig neutral. Jetzt wird sie mit 2 Liter Wasser verdünnt, mit Kochsalz gesättigt, in drei Portionen mit je einem halben Liter Äther extrahiert, der Äther mit Natriumsulfat getrocknet und schliesslich verdampft. Der Rückstand liefert bei der Hochvakuumdestillation als Hauptmenge eine gelbe Flüssigkeit von fruchtartigem Geruch, die bei 24—29° (0,04 mm) siedet.

$C_7H_{11}O_2Cl$ Ber. C 51,65, H 6,81, Cl 21,81%
(162,6) Gef. „ 51,40, „ 6,58, „ 22,10%

Bei der Verseifung von 4-Chlor-4-aceto-4-carbäthoxy-buten-1,2 (17) entsteht ausserdem in einer Ausbeute von 14,6% der Theorie 4-Carboxy-4-chlor-buten-1,2. Diese Verbindung wird durch Ansäuern der mit Äther extrahierten alkoholisch-wässrigen Lösung und erneutem Ausäthern gewonnen.

11. Darstellung von 4-Phtalimido-4-carbäthoxy-buten-1,2 (22) (vgl. S. 11):

8,7 g 4-Carbäthoxy-4-chlor-buten-1,2 wurden mit 3 g Phtalimidekalium während 6 Stunden auf 210° im Rohr erhitzt. Nach dem Erkalten hat man den schmierigen und schwarzbraun gefärbten Rohrinhalt in Alkohol gelöst, vom Kaliumchlorid abfiltriert, die Lösung mit Tierkohle gekocht und schliesslich zur Trockene eingedampft. Nach dem Stehenlassen über Nacht schieden sich bei —10° aus dem dunklen Öl allmählich Kristallnadeln ab. Das Öl wurde mit abs. Äther entfernt. Es blieben Kristallnadeln zurück, die man in abs. Alkohol löste. Nach erneutem Kochen mit Tierkohle, Einengen und nochmaligem Umkristallisieren erhielt man rein weisse, lange Kristalle vom Smp. 226—228°.

$C_{15}H_{15}O_4N$ Ber. C 65,91%, H 5,52%
(273,1) Gef. „ 65,81%, „ 5,29%

12. Darstellung von 4-Chlor-4-aceto-buten-1,2 (18) (vgl. S. 11):

430 g 4-Chlor-4-aceto-4-carbäthoxy-buten-1,2 (17) werden in 16,4 Litern eines Gemisches, bestehend aus gleichen Teilen 15%ige Schwefelsäure und Eisessig, gelöst. Nach 7stündigem Erhitzen auf dem Wasserbad bei 100°, wobei sich die Lösung zuerst schwach violett, dann braunviolett und schliesslich schwach braun färbt, verdünnt man mit Wasser auf das doppelte Volumen und extrahiert die Lösung in Portionen von 5 Liter je 3mal mit 1 Liter Äther. Die Hauptmenge der Essigsäure wird mit 3,5 kg $KHCO_3$ neutralisiert, der Äther abfiltriert und mit Kaliumbikarbonatlösung nachgewaschen, bis kein Kohlendioxyd mehr entweicht. Nach dem Trocknen über Calciumchlorid verdampft man den Äther und fraktioniert das Keton im

Vakuum. Sdp.: 44—45,5° (11 mm). 4-Aceto-4-chlor-buten-1,2 ist eine scharf blumig riechende, leicht bewegliche Flüssigkeit. Ausbeute 35,90%. Ausserdem können 40,90% des eingesetzten Ausgangsmaterials unzersetzt zurückgewonnen werden.

Die Ausbeute an 4-Aceto-4-chlor-buten-1,2 kann bis 50,20% gesteigert werden, wenn man das Reaktionsgemisch 40 Stunden statt 7 Stunden erhitzt. Hierbei entstehen jedoch bedeutendere Mengen an vollständig verkohlten und verharzten Produkten. 19,80% des eingesetzten Ausgangsmaterials werden hierbei zurückgewonnen.

C_6H_9OCl Ber. C 54,310%, H 6,830%, Cl 26,770%, kein OC_2H_5
(132,57) Gef. „ 54,660%, „ 6,790%, „ 26,790%, „ OC_2H_5

13. Verseifungsversuche am 4-Chlor-4-aceto-4-carbäthoxy-buten-1,2 (17) (vgl. S. 11):

a. Mit stark verdünnter Salzsäure im Rohr:

Ein Gemisch von 2,2 g 4-Chlor-4-aceto-4-carbäthoxy-buten-1,2 (17), 60 ccm Wasser und 2 Tropfen konz. Salzsäure wird während 4 Stunden im Bombenrohr auf 180—190° erhitzt. Der Rohrinhalt zeigte sich darauf grösstenteils verharzt, daneben war eine gelbe Lösung entstanden. Vom verharzten Teil wurde abgetrennt und die verbleibende Lsg. mit Kochsalz gesättigt, 4mal ausgeäthert, die ätherische Lösung über Calciumchlorid getrocknet und schliesslich der Äther verdampft. Der verbliebene Rückstand erwies sich als chlorfrei, weshalb sich eine Aufarbeitung erübrigte.

b. Mit konz. Salzsäure in Eisessig:

2,2 g 4-Chlor-4-aceto-4-carbäthoxy-buten-1,2 (17) werden in 22 ccm Eisessig gelöst und mit 7 ccm konz. Salzsäure versetzt. Nach 3stündigem Kochen am Rückflusskühler war die Salzsäure grösstenteils abgeraucht. Der Kolbeninhalt wurde in Äther aufgenommen, dreimal mit Wasser, zweimal mit 50/oiger Kaliumbikarbonatlösung und dann nochmals mit Wasser zweimal gewaschen. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung über Calciumchlorid und Entfernen des Äthers destillierte der Rückstand bei 0,05 mm im Hochvakuum wie folgt:

C_6H_9OCl	Ber. Cl	26,790%	OC_2H_5	kein %
(132,58) Fr. I	35—40°	Gef. „	24,350%	„ 14,340%
Fr. II	40—42°	„ „	23,170%	„ 15,470%
Fr. III	42—60°	„ „	nicht untersucht	

Auf Grund der Annahme, dass z. B. Fr. I nur aus (17) und (18) besteht und dass der Anteil von (17) dem gefundenen Äthoxylgehalt entspricht, errechnet sich ein Chlorwert von nur 20,50%. Dies würde be-

deuten, dass bei der Verseifung noch Chlorwasserstoff, z. B. von der Doppelbindung, aufgenommen worden ist.

c. Umesterung in Eisessig mit einer Spur von wasserfreiem Zinkchlorid:

1,5 g 4-Chlor-4-aceto-4-carbäthoxy-buten-1,2 (17) wurden mit einer Spur wasserfreiem Zinkchlorid in 50 ccm Eisessig gelöst und der Eisessig langsam bei etwa 80° im schwachen Vakuum entfernt. Nach Zugabe von weiteren 50 ccm Eisessig wurde erneut im Vakuum bei 80° eingedampft und die Operation hierauf nochmals wiederholt, was insgesamt etwa 10 Stunden dauerte. Mit den Dämpfen des Lösungsmittels war das Ausgangsmaterial (17) etwas flüchtig, weshalb das Destillat mit Kaliumbikarbonatlösung neutralisiert und mit Äther ausgezogen wurde. Hierauf wird die ätherische Lösung zum Destillationsrückstand hinzugefügt und je 2mal zuerst mit Wasser, dann mit 5%iger Kaliumbikarbonatlösung und schliesslich wieder mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung über Calciumchlorid und nach dem Verdampfen des Äthers destillierte der Rückstand bei der Temperatur des Ausgangsmaterials.

14. Behandlung von 4-Chlor-4-aceto-buten-1,2 mit Silberazetat in Alkohol (vgl. S. 11):

2,38 g 4-Chlor-4-aceto-buten-1,2 (18) wurden mit 3 g Silberazetat in 40 ccm Alkohol während 7 Stunden gekocht. Die Hauptmenge des Silberazetats blieb ungelöst; außerdem hatte sich ein schwarzer Niederschlag von reduziertem Silber abgeschieden. Das erwartete Silberchlorid war nur in sehr kleinen Mengen nachzuweisen. Nach dem Abfiltrieren und Abdestillieren des Alkohols im Vakuum sowie nach weiterem Abdestillieren des überschüssigen Ausgangsmaterials blieb ein Tropfen eines Öls zurück, welches noch Chlor enthielt und folgende Analysenwerte lieferte:

$C_8H_{12}O_3$	Ber. C 61,54%, H 7,69%
(166,18)	Gef. „ 55,72%, „ 7,63%

Führt man die ganze Operation in der Kälte auf der Schüttelmaschine aus, so erfolgt überhaupt keine Reaktion.

15. Einwirkung von Brom auf 4-Chlor-4-aceto-buten-1,2 (vgl. S. 11):

Zu 2,5 g 4-Chlor-4-aceto-buten-1,2 (18) in 12,5 ccm Chloroform werden im Verlauf einer Stunde bei 0° 3,019 g Brom in 12,5 ccm Chloroform hinzugetropf, wobei Bromwasserstoff unter leichter Braunfärbung des Gemisches auftritt. Nach Abdestillieren des Chloro-

forms im Vakuum bleibt eine leicht bewegliche, braune Flüssigkeit zurück, die man im Hochvakuum fraktioniert (0,065 mm).

$C_6H_9OClBr_2$		Ber. C 33,88%, H 4,23%
(292,42)	Fr. I 60—65°	Gef. „ 25,03%, „ 3,34%
$C_6H_8OClBr_3$	Fr. II 65—90°	„ „ 24,44%, „ 2,87%
(371,33)		Ber. „ 19,43%, „ 2,15%

Es handelt sich also offenbar um ein Gemisch, bestehend aus dem gesuchten Dibromid und einem Tribromid, bei welchem 1 H durch Brom ersetzt sein müsste. Hierfür spräche die Entwicklung von Bromwasserstoff während der Bromierung.

Die beiden Bromide zersetzen sich teilweise während der Destillation oberhalb von 60°, auch von selbst beim längeren Stehenlassen im Eisschrank.

16. Darstellung von 3-(4'-Amino-2'-methylpyrimidyl-5'-methyl)-4-methyl-5-allyl-thiazoliumchlorid-hydrochlorid (16) (vgl. S. 11):

15,77 g 4-Aceto-4-chlor-buten-1,2 und 18,71 g 2-Methyl-4-amino-5-thioformamidomethyl-pyrimidin werden in 94 ccm Ameisensäure (98—100%) 6 Stunden lang auf 60—80° erhitzt. Nach dem Stehenlassen über Nacht versetzt man mit 8,52 ccm HCl (44 g in 100 ccm) und dampft 10—15 ccm Ameisensäure im Vakuum ab. Hiernach wird die Lösung etwa 30 Stunden bei —10° aufbewahrt und vom Kristallisat durch scharfes Abnutschen getrennt. Kann ein Auskristallisieren während 30 Stunden nicht erreicht werden, so dampft man etwas mehr Ameisensäure ab und überlässt die Lösung erneut der Kristallisation. Schliesslich wird die Mutterlauge im Vakuum zur vollständigen Trockene eingedampft, der Rückstand in Methanol aufgenommen und mit Tierkohle bis zur Entfärbung gekocht. Es empfiehlt sich, abs. Methanol zu verwenden, weil man schönere und reinere Kristalle erhält. Die Methanollösung wird weitestgehend eingeeengt und mit etwas heissem abs. Äthanol bis zur beginnenden Trübung versetzt. Aus dieser Lösung kristallisiert die im Titel genannte Substanz in kleinen Nadelchen. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus wasserfreiem Methanol - Äthanol - Gemisch liegt der Schmelzpunkt konstant bei 228,5°. Die Substanz gibt den Thiochromtest, welcher nach Todd und Bergel²¹⁾ ausgeführt wird.



Ber. C 46,82%, H 5,45%, N 16,80%, S 9,60%, Cl 21,29%
(333,15)

Gef. „ 46,91%, „ 5,43%, „ 16,72%, „ 9,50%, „ 21,23%

17. Ozonisation von Allylaneurin (16) (vgl. S. 12):

86,8 mg Allylaneurin (16) werden in 25 ccm Eisessig (über Chromsäure und Bleitetraazetat stabilisiert) gelöst und bei Zimmertemperatur mit der berechneten Menge 2%igen Ozons ozonisiert. Hierbei tritt Trübung und leichte hellblaue Fluoreszenz auf, die mit derjenigen des Thiochroms nicht identisch ist. Nach Beendigung der Gasdurchleitung wurde die Flüssigkeit mit etwas Zinkstaub $\frac{1}{2}$ Stunde im Wasserbad erwärmt und dann mit Wasser verdünnt, worauf man Schwefelwasserstoff bis zur quantitativen Fällung des Zinks einleitete. Nach dem Abfiltrieren des Zinksulfids erfolgte Zusatz einer auf Allylaneurin berechneten Menge von Salzsäure und anschliessendes Eindampfen im Vakuum. Der hinterbleibende Rückstand war teils ölig, teils fest. Etwa 40 mg davon wurden physiologisch untersucht (siehe S. 12). Ein Teil des Restes zeigte nach mehrfachem Umfällen aus Methanol-Äthanol-Äther ähnliche Eigenschaften wie Aneurinderivate. Sinterung bei 196° , beginnendes Schmelzen unter Zersetzung bei 200° .

18. Vorversuch betreffend die Stabilität des Chlors im 4-Aceto-4-chlor-(1,2?)-formoxy-butanol-(1,2?) gegenüber Bleitetraazetat (vgl. S. 14):

Reines 4-Aceto-4-chlor-(1,2?)-formoxy-butanol-(1,2?) (30) in Eisessig mit Bleitetraazetat zusammengebracht, liefert selbst beim Kochen kein Bleichlorid.

19. Darstellung von 1,2-Diacetoxy-4-carbäthoxy-hexanon-5 (24) (vgl. S. 14):

Zu einer Suspension von 16,43 g trockenem Natriumacetessigester in 80 ccm abs. Benzol werden bei $15-20^{\circ}$ 25,67 g 1,2 Diacetoxy-3-brompropan zugesetzt. Das 1,2 Diacetoxy-3-brompropan war mit Triacetin verunreinigt, weshalb die Menge auf den durch Analyse ermittelten Bromgehalt berechnet wurde. Hierauf wird die Mischung auf dem Wasserbad während etwa 100 Stunden erhitzt, nämlich mindestens solange, bis die Lösung neutral reagiert. Nach Zusatz eines etwa gleichen Volumens an Wasser wird 2mal ausgeäthert, eventuell unter Zusatz von etwas Alkohol, und die ätherische Lösung über Calciumchlorid getrocknet, hierauf der Äther abdestilliert und der Rückstand fraktioniert. Sdp. $_{0,04}$: $98-112^{\circ}$ (Luftbadtemperatur).

$C_{13}H_{20}O_7$	Ber. C 54,05%, H 6,72%
(288,29)	Gef. „ 54,17%, „ 6,94%

Lässt man den Rückstand vor der fraktionierten Destillation ein paar Stunden stehen, so kristallisiert eine weisse Verbindung in Nadeln in kleiner Menge aus, die abgenutscht werden kann. Mit Äther

gewaschen und aus abs. Alkohol kristallisiert, zeigt sie einen Schmelzpunkt von 170°.

Gef. C 62,81%, H 5,52%, Br 0%, OC₂H₅ 17,68%

Die Analyse entspricht ungefähr einer Summenformel C₁₃H₁₄O₅.

20. Versuch zur Darstellung von 1,2-Diacetoxy-4-carbäthoxy-4-chlor-hexanon-5 (26) (vgl. S. 14):

Zu 0,74 g 1,2-Diacetoxy-4-carbäthoxy-hexanon-5 (24), das auf —80° abgekühlt war, wurden in einer Portion 0,40 g Sulphurylchlorid hinzugefügt und die Mischung während einer halben Stunde bei dieser tiefen Temperatur gehalten. Beim langsamen Erwärmen auf 0° entwickelten sich mehr und mehr Salzsäure- und Schwefeldioxyddämpfe. Nach Beendigung der Reaktion wurden 1,7 ccm abs. Äther zugesetzt, und die so verdünnte Lösung während 5 Minuten auf dem Wasserbad unter Rückflusskühlung gekocht. Hierauf hat man den Äther im Vakuum entfernt und den Rückstand im Hochvakuum bei 0,06 mm fraktioniert.

C ₁₃ H ₁₆ O ₇ Cl		Ber. Cl 10,98%
(322,73)	Fr. I Sdp.: 80— 90°	Gef. „ 22,74%
	Fr. II „ 90—105°	„ „ 8,43%

Ausbeute der beiden Fraktionen zusammengekommen 0,687 g

21. Verseifungsversuche am 3-Chlor-3-aceto-1-acetoxy-propan (vgl. S. 14):

a. Mit 1%iger Salzsäure:

5 g 3-Chlor-3-aceto-1-acetoxy-propan wurden in 100 ccm 1%iger Salzsäure während 14 Stunden am Rückflusskühler gekocht, wobei sich alles auflöste. Nach dem Abdampfen des Wassers im Vakuum wurde der Rückstand im Hochvakuum destilliert.

C ₇ H ₁₁ O ₃ Cl	Ber. C 43,96%, H 6,64%
(178,61)	Gef. „ 43,49%, „ 6,89%

b. Mit 1%iger wässrig-alkoholischer Salzsäure:

5 g 3-Chlor-3-aceto-1-acetoxy-propan wurden in einem Gemisch von 75 ccm Alkohol und 25 ccm 4%iger Salzsäure gelöst und während 14 Stunden am Rückflusskühler gekocht. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum hinterbleibt ein Rückstand, der im Hochvakuum destilliert wurde.

C ₇ H ₁₁ O ₃ Cl	Ber. C 43,96%, H 6,64%
(178,61)	Gef. „ 43,79%, „ 6,40%

c. Umesterung mit 2,5%iger methylalkoholischer Salzsäure:

5 g 3-Chlor-3-aceto-1-acetoxy-propan wurden in 100 ccm ca. 2,5%iger methylalkoholischer Salzsäure gelöst und während 14 Stunden auf dem Wasserbad am Rückflusskühler gekocht. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand im Hochvakuum destilliert.

$C_7H_{11}O_3Cl$	Ber. C 43,96%, H 6,64%
(178,61)	Gef. „ 43,84%, „ 6,52%

22. Die Einwirkung von Perphtalsäure auf 4-Aceto-4-chlor-buten-1,2 (18) (vgl. S. 15):

Zu 3,31 g Perphtalsäure in 160 ccm abs. Äther wurden 1,83 g 4-Aceto-4-chlor-buten-1,2 (18) hinzugefügt und während 14 Tagen stehengelassen. Nach dieser Zeit waren noch 0,80 g Perphtalsäure unverbraucht. Die ätherische Lösung schüttelte man mit 5%iger Natriumbikarbonatlösung, bis alle Säure neutralisiert war, und trocknete dann über Calciumchlorid. Nach Abdampfen des Äthers im Vakuum ging die gesamte Substanz im Kugelrohr unter 11 mm destilliert, bei 65° über. Sie war farblos und roch nach dem Ausgangsmaterial. Den Analysenwerten nach zu schließen, könnte es sich um ein Gemisch von Epoxyd und Ausgangsmaterial handeln.

$C_6H_9O_2Cl$	Ber. C 48,48%, H 6,06%
(148,58)	Gef. „ 52,50%, „ 6,69%
	Ber. „ 54,34%, „ 6,79% für Ausgangsmaterial

23. Die Einwirkung von Peressigsäure auf 4-Aceto-4-chlor-buten-1,2 (18) (vgl. S. 15):

Ein Gemisch von 2,54 g 4-Aceto-4-chlor-buten-1,2 (18), 42 ccm Eisessig und 12 ccm 30%iges Wasserstoffsuperoxyd wird während 6 Stunden auf 70—80° gehalten und hierauf der Eisessig im Vakuum abdestilliert. Es hinterbleibt dabei eine wasserklare, viskose Flüssigkeit, die Jodstärkepapier augenblicklich violett-schwarz färbt. Nach Zusatz von ca. 20 ccm Wasser trübte sich das Gemisch. Durch Zentrifugieren lässt sich die Trübung in Form von einem erbsengrossen Kügelchen absetzen, das im Hochvakuum bei 0,1 mm destilliert, 2 Fraktionen lieferte, von denen die höhere zwischen 130—140° siedete.

$C_6H_{11}O_3Cl$	Ber. C 43,25%, H 6,61%
(166,60)	Gef. „ 41,95%, „ 6,02%

24. Darstellung von 4-Aceto-4-chlor-(1,2?)-formoxy-butanol-(1,2?) (30) (vgl. S. 15):

Zu einer Mischung von 2 g 4-Aceto-4-chlor-buten-1,2 und 10,5 ccm Ameisensäure werden in einer Portion 1,47 ccm Wasserstoffsuperoxyd (Gehalt 34,93 g in 100 ccm) hinzugefügt. Man erwärmt vorsichtig,

unter Temperaturkontrolle der Reaktionslösung, bis auf 40° und wartet, bis eine exotherme Reaktion einsetzt, die jedoch durch entsprechende Kühlung nicht über 40—45° gehen darf. Nach Beendigung derselben läßt man 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen und erwärmt dann während 6 Stunden auf 40°. — Bei kleineren Ansätzen tritt die exotherme Reaktion manchmal nicht ein. In diesem Fall erwärmt man die Reaktionslösung auf 40°, bis keine Perameisensäure mehr mit Jodstärkepapier nachzuweisen ist. — Die Ameisensäure wird im Vakuum verdampft und der Rückstand der Hochvakuumdestillation unterworfen. Sdp.: 85—90° (0,035 mm). Ausbeute 26,6%.

$C_7H_{11}O_4Cl$	Ber. C 43,16%, H 5,71%, Cl 18,22%
(194,1)	Gef. „ 43,63%, „ 5,30%, „ 18,39%

Die Substanz ist ein farbloses Öl von angenehmem Geruch.

25. Die Einwirkung von Osmiumtetroxyd in abs. Äther auf 4-Aceto-4-chlor-buten-1,2 (18) (vgl. S. 15):

Zu 1,04 g 4-Aceto-4-chlor-buten-1,2 (18) in 72 ccm abs. Äther wurden 2 g Osmiumtetroxyd gegeben. Die klare Lösung trübte sich augenblicklich unter Abscheidung eines zuerst orangeroten, später schwarzbraunen Niederschlages. Nach 36stündigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur war die Kolbenwandung vom erwähnten schwarzen Niederschlag vollständig bedeckt, worauf der Äther im Vakuum entfernt und der Rückstand in 24 ccm Methanol aufgenommen wurde. Auf Zusatz von 6,4 g Natriumsulfit in 14 ccm Wasser und 1,9 g Natriumbisulfit in 4,8 ccm Wasser erfolgte beim Umschütteln der Mischung die Zersetzung des Osmiumesters bzw. des überschüssigen Osmiumtetroxyds unter Abscheidung von schwarzem $Na_4Os(SO_3)_3$, von welchem durch „Hyflosupercel“ abgenutscht wurde. Das zur Trockne eingedampfte Filtrat bestand aus einem zähflüssigen Brei anorganischer Substanz und dem Reaktionsprodukt. Zur Gewinnung des letzteren nahm man in Wasser auf und extrahierte während einiger Tage mit Äther im Flüssigkeitsextraktor. Auch das getrocknete Hyflosupercel wurde im Extraktor ausgezogen und die vereinigten ätherischen Lösungen über Calciumchlorid getrocknet. Beim Abdampfen des Äthers hinterblieb ein farbloses Öl von sirupartiger Konsistenz, welches sich zwischen 80—100° schwarzbraun färbte und nach dem Abkühlen und der Wiederaufnahme in Äther farblos wurde. Ohne Destillation wurde das Produkt analysiert:

$C_6H_{11}O_3Cl$	Ber. C 43,25%, H 6,61%, Cl 21,32%
(166,60)	Gef. „ 46,76%, „ 7,06%, „ 19,31%

Eine weitere Reinigung ohne Destillation, die Trennung durch Verteilung der Substanz zwischen Methanol — Petroläther, blieb erfolglos. Dieses Rohprodukt war etwas osmiumhaltig.

26. Die Oxydation von 4-Aceto-4-chlor-buten-1,2 (18) mit abs. Wasserstoffsuperoxyd in tert. Butanol und Osmiumtetroxydkatalysator (vgl. S. 15):

Zu 2 g 4-Aceto-4-chlor-buten-1,2 (18) wurden 7,29 ccm Wasserstoffsuperoxyd in tert. Butanol (Gehalt 7,04%) und 0,015 ccm Osmiumtetroxydkatalysator²⁴⁾ hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch erwärmte sich, weshalb mit Wasser gekühlt wurde, und es trat eine rot-bräunliche Trübung auf. Mit der Zeit färbte sich die Lösung dunkler, bis sie nach etwa einem Tag annähernd braunschwarze Tönung aufwies. Das Peroxyd war nach dieser Zeit vollständig verbraucht. Nach Abdestillieren des tert. Butanols im Vakuum hinterblieb ein Rückstand, der zum grösseren Teil auf dem Wasserbad bei 11 mm in Form eines gelben Öls überging.

27. Darstellung von Aneuringlykolbromid und Aneuringlykolchlorid (vgl. S. 17):

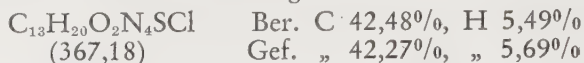
Ein Gemisch, bestehend aus 1,12 g 4-Methyl-5-(β , γ -dioxy-propyl)-thiazol¹⁰⁾, 0,651 g 2-Methyl-4-amino-5-brommethyl-pyrimidin-hydrobromid und 1,24 ccm n-Butanol, wird während 40 Minuten auf 120 bis 130° erhitzt. Hierbei geht zunächst die Pyrimidinkomponente in Lösung und einige Zeit darauf scheidet sich Aneuringlykolbromid in kleinen Kristallen aus. Diese werden nach dem Abkühlen und Stehen in der Kälte abgesaugt und 2mal aus Methanol-Äthanol-Gemisch umkristallisiert. Dieses Umkristallisieren erfolgt am besten so, daß man die Verbindung in möglichst wenig Methanol heiss löst und dann bis zur beginnenden Trübung heisses Äthanol zufügt. Absolute Lösungsmittel erleichtern das Umlösen. Kleine Nadelchen und Plättchen. Smp. 205—207°, unter schwacher Braunfärbung. Ausbeute, bezogen auf die Pyrimidinkomponente, 29,7%, was 0,43 g entspricht. Der grosse Überschuss an 4-Methyl-5-(β , γ -dioxy-propyl)-thiazol wurde gewählt, weil man ähnliche Überschüsse bei Kondensationen von Vitamin B₁ verwendet. Es wurde nicht versucht, Änderungen in den Versuchsbedingungen vorzunehmen, die zu einer Steigerung der Ausbeute führen könnten.



0,5 g Aneuringlykolbromid wurden in 30 ccm trockenem Methanol mit 0,37 g frisch gefälltem Silberchlorid 4 Stunden geschüttelt, hierauf der AgBr- und AgCl-Niederschlag abfiltriert, das Filtrat zur Trockne eingedampft und der Rückstand wiederholt aus Methanol-Äthanol-

²⁴⁾ N. A. Milas und S. Sussmann, Am. Soc. 58, 1302 (1936)

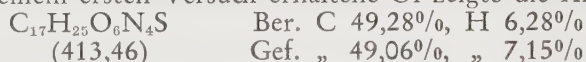
Gemisch umkristallisiert. Das Aneuringlykolchlorid schmolz dann bei 199—200° unter Gelbfärbung. Es kristallisiert in Nadelchen und Plättchen, teilweise zu Büscheln vereinigt.



28. Darstellung von Aneuringlykolazetat-hydroazetat (vgl. S. 17):

0,5 g Aneuringlykolbromid ¹⁰⁾ in 5 ccm Wasser werden mit der berechneten Menge wässriger Silberazetatlösung versetzt, wobei das sich bildende Silberbromid im allgemeinen zuerst kolloidal in Lösung bleibt. Zusatz von wenig Eisessig und leichtes Erwärmen auf dem Wasserbad bewirkt die Koagulierung, worauf nach Abfiltrieren des Silberbromids und nach Abdampfen des Wassers im Vakuum entweder ein halberstarstes Oel, oder ein festes weisses Pulver zurückbleibt.

Das bei einem ersten Versuch erhaltene Öl zeigte die Analyse:



Das bei einem zweiten Versuch erhaltene Pulver, Smp.: 177—179°, lieferte den Analysenwert:



Ein Versuch, in der Siedehitze mit Methanol-Äthanol das weisse Pulver umzukristallisieren, war nicht sehr erfolgreich, weil es sehr voluminös und gallertig ausfällt. Eine solche Gallerte zeigte einen Stickstoffgehalt von 11,40%. Vermutlich findet auch eine gewisse Zersetzung statt. Beim trockenen Erhitzen zerfällt die Substanz unter Auftreten eines thiazolartigen Geruches und Bildung eines weissen, sublimierbaren Körpers.

29. Stabilität von Vitamin B₁ gegenüber Perjodsäure (vgl. S. 17):

1 g Vitamin B₁-chlorid und 0,682 g 83,47%ige Perjodsäure wurden in einem Masskolben auf 10 ccm mit Wasser aufgefüllt. 1 ccm dieser Lösung verbrauchte unmittelbar nach dem Zusammengeben 23,09 ccm n/10 Thiosulfatlösung und nach 2 Stunden 22,85 ccm. Berechnet waren 23,73 ccm. Unter Berücksichtigung der Messungenauigkeit, gegeben durch die Entnahme von nur einem ccm, ist die Übereinstimmung befriedigend.

30. Einwirkung von Perjodsäure auf Aneuringlykolchlorid (vgl. S. 17):

0,3 g Aneuringlykolchlorid in etwas Wasser werden mit einer Lsg. von 0,188 g 83,47%iger Perjodsäure in 2 ccm Wasser versetzt und während einer Stunde stehengelassen. Hierauf läßt man die farblose

Lösung durch eine neutral gewaschene, mit Chlorionen aufgeladene Wofatit M-Säule (13 mal 1,5 cm) (Wofatit von der Firma Tobler AG, Luzern) laufen und fängt das gelb gefärbte Filtrat auf. Es gab eine schwache Reaktion mit Fuchsin-schwefligersäure, die nach Willstätter und Stoll²⁵⁾ mit Pikrinsäure — Äther geprüft wurde. Das Filtrat war jod-, jodid- und jodatfrei. Das Eindampfen der Reaktionslösung im Vakuum lieferte einen gelben, viskosen Rückstand, der nach dem Trocknen über Phosphorpentoxyd im Hochvakuum aus Methanol — Äthanol, Methanol — Äther, Wasser — Äthanol — Äther und Methanol — Salzsäure — Äthanol — Äther nicht umkristallisiert werden konnte. Die Reinigung des Materials wurde auch noch über das Pikrat und 2,4-Dinitrophenylhydrazon probiert, jedoch ohne Erfolg. Das Oxydationsprodukt ist nach Herrn Prof. W. H. Schopfer, Bern, physiologisch sehr schwach aktiv.

In dem im Vakuum abdestillierten Wasser lässt sich ebenfalls Formaldehyd nachweisen. Es dürften aber nur Spuren sein, denn mit Dime-don lässt sich der Formaldehyd nicht fassen.

Andere Arbeiten erstreckten sich über Versuche, bei denen die Oxydationsdauer verkürzt oder verlängert wurde. Im letzteren Fall setzt nach mehreren Stunden oder früher spontan eine Jodabscheidung ein, die in der Art ihres Auftretens derjenigen von Ansatz 31. ähnlich ist.

31. Einwirkung von Perjodsäure auf 4-Methyl-5-(β , γ -dioxy-propyl)-thiazol (35) (vgl. S. 17):

0,5 g 4-Methyl-5-(β , γ -dioxy-propyl)-thiazol (35)¹⁰⁾ und 0,607 g Perjodsäure (eine dem Oxydationswert entsprechende Menge) in 10 ccm Wasser werden 8 Stunden bei 0° stehengelassen. Formaldehyd konnte dabei weder durch Geruch, noch mittels Fuchsin-schwefligersäure nachgewiesen werden. Hierauf tropft man die Lösung in auf -10° abgekühlte 3 n Natronlauge langsam ein und zieht sofort mit Chloroform aus. Nach dem Trocknen der Chloroformlösung über Calciumchlorid wird das Lösungsmittel verdampft, es hinterbleibt ein teilweise kristallisiertes Öl, dessen Kristalle im Vakuum (11 mm) bei ca. 70—80° sublimieren. Das Öl siedet zwischen 50—55° (Luftbadtemperatur) im Hochvakuum unter 0,04 mm Druck. Es riecht thiazolartig, gibt aber keine Aldehydreaktionen.

Die Kristalle sind durch Sublimation nur schwer restlos vom begleitenden Öl zu befreien. Sie bilden schöne, lange, weiße Nadeln und ergeben in nicht ganz reinem Zustand die Analysenwerte:

1. Bestimmung C 46,96%, H 4,08%, N 11,92%, S 26,92%
2. " " 46,77%, " 4,17%,

²⁵⁾ Willstätter und Stoll, Untersuchungen über die Assimilation der Kohlensäure, Berlin (1918), Verlag Julius Springer, S. 387.

Andere Versuche zur Oxydation von 4-Methyl-5-(β , γ -dioxy-propyl)-thiazol (35) mittels Perjodsäure befassten sich mit Verkürzung oder Verlängerung der Oxydation bei verschiedensten Temperaturen. Dabei tritt, je nach den Bedingungen, früher oder später eine spontane Jodabscheidung auf, besonders beim Einlaufenlassen in die Natronlauge.

32. Verhalten von Vitamin B₁ gegen Bleitetraazetat (vgl. S. 18):

Vitamin B₁-chlorid in Eisessig gibt auf Zusatz von in Eisessig gelöstem Bleitetraazetat einen weißen, wolkigen Niederschlag, der bald nach seinem Erscheinen wieder verschwindet. Quantitativ verbraucht ein Mol Vitamin 1,044 Mol Bleitetraazetat in 12 Stunden. Bleisulfat ist nach einer so langen Zeit nicht zu beobachten.

33. Einwirkung von Bleitetraazetat auf Aneuringlykolazetat (vgl. S. 18):

0,346 g Aneuringlykolazetat in Ölform (vgl. S. 34) in 2 ccm Eisessig und einigen Tropfen abs. Benzol gelöst wurden mit 0,37 g Bleitetraazetat in ca. 8 ccm Eisessig versetzt und kurze Zeit stengelassen. Schon nach wenigen Minuten war alles Bleitetraazetat verbraucht. Die Aufarbeitung erfolgte durch Zusatz von 0,3 g Schwefelsäure in 2 ccm Wasser und anschliessende Zugabe von 0,7 g Bariumchlorid in etwas Wasser. Das Ausgefallene wurde hierauf abzentrifugiert und die Flüssigkeit im Vakuum eingedampft, wobei ein Rückstand hinterblieb, der im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd bei 40° getrocknet wurde. Umlösen des erhaltenen Produkts aus Methanol — Äthanol führt zu amorphen Fällungen, welche stark hygroskopisch sind. Eine solche sinterte bei 72°, schäumte zwischen 90—98° (wohl Wasser und Lösungsmittel, welches abdampfte) und schmolz zwischen 138—156°. Bei 186° trat Braunfärbung auf. Das Präparat war biologisch inaktiv.

Versuche zur Oxydation von Aneuringlykolchlorid nahmen einen ähnlichen Verlauf. Wie beim Vitamin B₁-chlorid (Ansatz 32) fällt auf Zusatz von Bleitetraazetat ein weißer, wolkiger Niederschlag aus, der bald darauf wieder verschwindet.

34. Verbrauch von Bleitetraazetat pro Mol Aneuringlykolazetat (vgl. S. 18):

0,1224 g Aneuringlykolazetat wurden in einigen ccm Eisessig gelöst und mit 45,76 ccm einer 2,66%igen Lösung von Bleitetraazetat in Eisessig versetzt. Hierbei bildete sich allmählich ein weißer, in Wasser unlöslicher Niederschlag, vermutlich Bleisulfat. Nach 64 Stunden wurde die Reaktionslösung zu einem Gemisch von 2,5 g Kaliumjodid und 25 g Natriumazetat in 100 ccm 5%iger Essigsäure gegeben und das ausgeschiedene Jod mit $\frac{1}{10}$ n Thiosulfatlösung zurücktitriert. Verbrauch:

17,77 ccm, was 6,31 Mol Bleitetraazetat pro Mol Aneuringlykolazetat entspricht.

35. Die Einwirkung von Bleitetraazetat auf 4-Methyl-5-(β , γ -dioxy-propyl)-thiazol (vgl. S. 18):

1,163 g 4-Methyl-5-(β , γ -dioxy-propyl)-thiazol (35) werden in einem Gemisch von 2 ccm Eisessig und 4,2 ccm abs. Benzol gelöst und bei Zimmertemperatur in kleinen Portionen mit 2,978 g Bleitetraazetat versetzt. Hierbei wird die Mischung warm, und man riecht neben Eisessig und Benzol etwas Formaldehyd. Das Bleitetraazetat ist fast momentan verbraucht, so daß gleich mit der Aufarbeitung begonnen werden kann. Man fällt mit verdünnter Schwefelsäure das Blei als Sulfat, filtriert vom Bleisulfat und macht das Filtrat mit 6 n Natronlauge alkalisch, worauf die Benzolschicht abgenommen und erschöpfend mit Chloroform ausgezogen wird. Benzol- und Chloroformlsg. werden mit Calciumchlorid getrocknet und danach die Lösungsmittel entfernt. Die vereinigten Rückstände liefern im Hochvakuum unter 0,04 mm Druck destilliert 2 Fraktionen von thiazolartigem Geruch. Fraktion I ist ein gelbes, viskoses Öl von geringer Menge und siedet bei 80—85° (Luftbadtemperatur). Die Analysenwerte der Fraktion I nähern sich denjenigen von 4-Methyl-5-formylmethyl-thiazol:

C_6H_7ONS	Ber. C 51,06%, H 4,96%, N 9,92%
(141,19)	Gef. „ 50,97%, „ 4,78%, „ 8,35%

Fraktion II bildet die Hauptmenge und siedet bei 110—130°. Ihre Analysenwerte würden auf ein X-Acetyl-4-methyl-5-formylmethyl-thiazol passen:

$C_8H_9O_3NS$	Ber. C 48,42%, H 4,52%, N 7,03%
(199,22)	Gef. „ 48,55%, „ 4,71%, „ 7,71%

Daneben bilden sich noch in kleinen Mengen Kristalle, die denjenigen aus Ansatz 31 ähnlich sind.

Mehr Erfolg war von einer Glykolspaltung mit Bleitetraazetat in wässriger Lösung nach Grosheintz²⁶⁾ zu erhoffen, weil dabei der zu erwartende Aldehyd gleich unlöslich ausfallen würde und somit keine weiteren Acetylierungsreaktionen stattfinden könnten. Die während der Reaktion entstehende Essigsäure bildet aber ein Thiazoliumsalz, das ebenfalls in Wasser löslich ist. Um die Essigsäure zu binden, wurde eine Glykolspaltung in 1 n Natronlauge ausgeführt, die jedoch resultatlos verlief, weil sich sofort Bleidioxyd ausschied, bevor das Bleitetraazetat reagieren konnte.

²⁶⁾ Grosheintz, Am. Soc. 61, 3379 (1939).

36. Die Einwirkung von Natriummetabismutat auf Aneuringlykolazetat (vgl. S. 18):

0,189 g Aneuringlykolazetat (Pulverform, vgl. Ansatz 28) in so viel kaltem Eisessig, wie zur Auflösung erforderlich, wurden mit 0,287 g 70,1⁰/oigem Natriummetabismutat versetzt und 6 Stunden auf der Maschine geschüttelt. Schon nach 10 Minuten war der grösste Teil des Natriummetabismutats hellgrau bis gelbweiss gefärbt, während in der restlichen Zeit keine Veränderungen mehr wahrgenommen werden konnten. Auch ein Stehenlassen über Nacht führte zu keinem weiteren Umsatz, weshalb vom Unlöslichen abfiltriert wurde, das getrocknet 0,074 g wog. Nach dem Verdünnen mit Wasser hatte man unter Zugabe von wenig mehr als der berechneten Menge Salzsäure Schwefelwasserstoff eingeleitet, bis alles Wismut ausgefallen war. Hierauf wurde vom Wismutsulfid abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der im Hochvakuum über Phosphor-pentoxyd getrocknete Rückstand war teils fest, teils ölig und zeigt keine Reaktion mit Fuchsin-schwefligersäure. Physiologisch ist er nach Herrn Prof. W. H. Schopfer, Bern, unwirksam. Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Methanol-Äthanol liess sich ein Stoff gewinnen, der bei 173—178⁰ schmolz und mit Aneuringlykoldchlorid keine Depression zeigte. Es dürfte sich dabei um letzteres handeln.

37. Versuch zur Darstellung von 4-Methyl-5-(β , γ ?-oxy- β , γ ?-formoxy-propyl)-thiazol (34) (vgl. S. 18):

0,315 g 4-Aceto-4-chlor-(1,2?)-formoxy-butanol-(1,2?) (30)¹⁰) und die dazu berechnete Menge Thioformamid in 10 ccm Äther werden 3 Tage lang bei Zimmertemperatur stengelassen. Hierauf destilliert man den Äther ab und erhitzt das Gemisch während einer Stunde auf 100⁰. Nach Abkühlen und Aufnahme in Salzsäure wird mit Äther ausgezogen und mit 6 n Natronlauge alkalisch gemacht, worauf erneutes Ausäthern folgt. Die ätherische Lsg., über Calciumchlorid getrocknet und anschliessend eingedampft, liefert 2 mg eines Öls, welches thiazol-artig riecht. Mit Pikrinsäure in Äther lässt sich ein öliges Pikrat gewinnen, auf dessen weitere Reinigung verzichtet wurde.

38. Versuch zur Darstellung des Monoformylderivates des Aneurin-glykols (36) (vgl. S. 18):

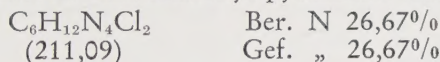
2,51 g überoxydiertes Rohprodukt von 4-Aceto-4-chlor-(1,2?)-formoxy-butanol-(1,2?) (30)²⁷) und 2,5 g 2-Methyl-4-amino-5-thio-

²⁷) Geht man wie unter dem 24. Ansatz beschrieben vor, lässt aber der exothermen Reaktion ihren freien Lauf, so erhält man abgebaute, zähe Oele mit hohem Chlorgehalt, die nur wenig von der Verbindung (30) enthalten.

formamidomethyl-pyrimidin werden in 13,5 ccm wasserfreier Ameisensäure 6 Stunden lang bei 50° erwärmt und dann über Nacht stehen gelassen. Nach Zusatz von einigen ccm konz. Salzsäure wird die Ameisensäure im Vakuum verdampft, wobei ein erstarrtes Öl hinterbleibt, das aus abs. Methanol-Essigester mehrfach umgefällt wird. Die weitere Reinigung geschieht durch Kochen mit Tierkohle in Methanol und Umkristallisieren aus Methanol-Äthanol-Äther. In geringer Menge konnte schliesslich auf diese Weise ein Produkt erhalten werden, das den Thiochromtest gab.



Daneben wurde noch 2-Methyl-4-amino-5-aminomethyl-pyrimidin-dihydrochlorid gefunden, das vermutlich durch Zersetzung aus 2-Methyl-4-amino-5-thioformamidomethyl-pyrimidin entstanden war:



39. Versuch zur Darstellung von 3-(4'-Amino-2'-methylpyrimidyl-5'-methyl)-4-methyl-5-(β -oxy- γ -chlor-propyl)-thiazoliumchlorid-hydrochlorid (38) (vgl. S. 19):

a. In Salzsäure:

2 g α -Acetyl- α , δ -dichlor- γ -valerolacton¹³⁾ erwärmte man in einer Lösung von 1,72 g 2-Methyl-4-amino-5-thioformamidomethyl-pyrimidin in 3,78 ccm Wasser und 1,89 ccm 12 n Salzsäure eine halbe Stunde auf dem Wasserbad. Nach mehrfachem Ausäthern und Kochen der Reaktionslösung über Tierkohle blieb beim Eindampfen des Wassers im Vakuum ein weisser Rückstand, welcher keinen Thiochromtest zeigte.

b. In Ameisensäure:

0,5 g α -Acetyl- α , δ -dichlor- γ -valerolacton erwärmte man in einer Lösung von 0,43 g 2-Methyl-4-amino-5-thioformamidomethyl-pyrimidin in 0,97 ccm Wasser, 0,47 ccm 12 n Salzsäure und 3 ccm Ameisensäure 4 Stunden auf 60°. Nach dem Eindampfen im Vakuum wurde in Wasser aufgenommen, ausgeäthert, über Tierkohle gekocht und erneut im Vakuum eingedampft. Der weisse feste Rückstand lieferte keinen Thiochromtest.

CURRICULUM VITAE

Ich, Manfred, Ewald, Julius, Georg Schoeller, deutscher Staatsangehöriger, wurde am 24. Dezember 1925 in Breslau als Sohn des Ewald Schoeller und der Sibylle Schoeller geb. von Eichborn geboren. Nach dem Besuch der Weinholdschule in Breslau bestand ich 1936 die Aufnahmeprüfung für die Oberrealschule und war bis 1944 Schüler der Herderschule in Berlin. Dort legte ich im gleichen Jahre die Reifeprüfung ab und immatrikulierte mich im Sommersemester 1945 als Stud. phil. II an der Universität Zürich, wo ich bei folgenden Dozenten hörte bzw. meine Praktika absolvierte: Mathematik bei Prof. Fueter, Botanik bei Prof. Wanner und Prof. Däniker, Physik bei Prof. Meyer, Physikalische Chemie bei Prof. Clusius und Prof. von Halban, Chemie bei Prof. Karrer, Prof. Schwarzenbach, Prof. Schmid, Prof. Wizinger und Dr. Schwyzer. Unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Paul Karrer ist in den Jahren von 1947—50 die vorliegende Arbeit entstanden.

